肿瘤防治研究
Cancer Research on Prevention and Treatment

抗血管生成治疗在恶性胸腔积液中的应用进展

刘玉杰， 田攀文

引用本文:
刘玉杰, 田攀文. 抗血管生成治疗在恶性胸腔积液中的应用进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(03): 208-212.
LIU Yujie, TIAN Panwen. Progress of Anti-angiogenic Therapies on Malignant Pleural Effusions[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(03): 208-212.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0818

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0818

• 综　述 •

抗血管生成治疗在恶性胸腔积液中的应用进展

刘玉杰，田攀文

Progress of Anti-angiogenic Therapies on Malignant Pleural Effusions

LIU Yujie, TIAN Panwen

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding Author: TIAN Panwen, E-mail: mrascend@163.com

Abstract: Malignant pleural effusion(MPE) is a common complication of advanced tumors. Lung cancer and malignant pleural mesothelioma(MPM) are the most common causes of MPE. The principle of MPE treatment is to treat the thoracic cavity locally on the basis of etiological systemic treatment. Vascular endothelial growth factor(VEGF) plays a key role in the formation of MPE. Bevacizumab can inhibit the activity of VEGF, reduce the formation of MPE and improve the prognosis. This article systematically reviews the research progress of bevacizumab and other anti-angiogenic drugs on MPE caused by NSCLC and MPM, and illustrates the clinical efficacy and safety of different anti-angiogenic drugs on MPE.

Key words: Anti-angiogenesis; Bevacizumab; Malignant pleural effusions; Malignant mesothelioma; Non-small cell lung cancer

摘　要：恶性胸腔积液（malignant pleural effusions, MPE）是晚期肿瘤的常见并发症，肺癌和恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）是MPE最常见的病因。MPE的治疗原则是在针对病因的全身治疗的基础上对胸腔进行局部治疗。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）在MPE形成中的多个环节起着关键作用。贝伐珠单抗能抑制VEGF的活性，减少MPE的形成，改善患者预后。本综述系统回顾了贝伐珠单抗及其他抗血管生成药物在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和MPM相关MPE中的研究进展，阐述了不同抗血管生成药物对MPE的临床疗效和安全性。

关键词：抗血管生成；贝伐珠单抗；恶性胸腔积液；恶性间皮瘤；非小细胞肺癌

中图分类号：R734.3　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

0　引言

多种良、恶性疾病侵犯或转移至胸膜可以产生胸腔积液。恶性胸腔积液（malignant pleural effusions, MPE）是指胸腔积液中查见肿瘤细胞或胸膜活检组织中查见肿瘤细胞。良性胸腔积液（benign pleural effusion, BPE）则与感染、心脏疾病、血栓栓塞、药物、系统性疾病等有关[1]。常见的良性和恶性胸膜疾病，见表1[2]。

MPE占胸腔积液的15%~35%，约50%晚期恶性肿瘤患者会产生MPE[3]。在美国，每年超过125 000成人因MPE住院，累计医疗费用超过50亿美元[4]。目前我国尚缺少MPE的流行病学数据。肺癌和恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）是MPE最常见的病因。MPE严重降低患者生活质量，控制MPE有利于改善患者呼吸困难症状、缓解胸痛、减少胸腔侵入性操作，延长患者的生存期。

1　MPE的发病机制

MPE的发病机制目前尚未完全明确，已知的因素包括癌细胞浸润引起血管或淋巴管回流受阻、发生炎性反应和血管通透性增高。近年来血管生成作为MPE的发病机制之一受到广泛关注。血管生成包括新血管生成、血管通透性增加以及血管内皮细胞增殖，这些机制协助肿瘤细胞从血管内转移到胸腔[5]。

VEGF是一个内皮生长因子家族，包括VEGF-A、B、C、D和胎盘因子，其与内皮细胞表面血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）-1-3的结合，对VEGF的产生形成正反馈，是MPE发病机制的关

收稿日期：2019-06-21；**修回日期：**2019-09-12

基金项目：四川省科技成果转化项目（2016CZYD0001）；四川省科技厅科技支撑计划项目（2016SZ0073）

作者单位：610041成都，四川大学华西医院呼吸与危重症医学科

通信作者：田攀文（1980-），男，博士，副主任医师，主要从事肺癌和胸膜疾病的诊疗，E-mail: mrascend@163.com

作者简介：刘玉杰（1995-），女，硕士在读，主要从事呼吸系统相关疾病的研究

表1 良恶性胸膜疾病病因[2]

Table 1 Pathogenesis of benign and malignant pleural diseases[2]

Common pathogenesis	Rare pathogenesis
Tumour-like conditions	
Pleural thickening	Castleman's disease
Pleural pseudotumour	Hemangioendothelioma
Pleural plaque	Splenosis
Haematoma	
Benign tumours	
Solitary fibrous tumour	Calcifying fibrous pseudotumour
Lipoma	
Mesothelial cyst	
Primary malignancies	
Malignant mesothelioma	Malignant fibrous tumour
Lymphoma	Sarcoma
	Askin tumour
	Osteosarcoma
	Malignant fibrous histiocytoma
Secondary malignancies	
Lung cancer	Kidney cancer
Breast cancer	Prostate cancer
Lymphoma	Melanoma
Unknown origin	Sarcoma
Ovarian cancer	Myeloma
Gastric cancer	

键[6-7]。很多实体肿瘤均可产生大量VEGF，VEGF使血管和间皮通透性增加的效果比组胺强5万倍。VEGF通过促进内皮形成窗孔，产生细胞间隙，使细胞交界完整性受损；VEGF能诱导血管内皮细胞有丝分裂和趋化，刺激毛细血管出芽；此外，VEGF可诱导血管内皮分化和增殖，促进肿瘤的生长和MPE的产生[5]。

恶性肿瘤和炎性细胞、血小板、白细胞在胸腔内可产生大量VEGF[5]。胸水VEGF在良性病变中可升高，但在MPE中升高更为显著。多个研究[8-10]显示肺癌所致MPE患者的胸水中VEGF水平明显高于结核性胸腔积液（P<0.001）和BPE（P<0.01）患者。血清VEGF对肺癌相关MPE诊断的敏感度为82.6%，特异性为86.4%[11]。高水平的VEGF预示着更短的生存期[1,12]。

贝伐珠单抗作为人源性的VEGF单克隆抗体，通过抑制VEGF与受体结合发挥作用。目前安维汀被FDA批准的适应证包括晚期结直肠癌、非鳞非小细胞肺癌、复发恶性胶质瘤、晚期肾细胞癌、持续、复发、晚期宫颈癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，无绝对禁忌证。使用贝伐珠单抗需警惕胃肠道穿孔、瘘管、手术和伤口愈合并发症、高血压，可逆性后部脑病综合征，肾损伤和蛋白尿等。根据贝伐珠单抗的不良反应，部分患者需谨慎使用或停药。如择期手术患者，需提前停用贝伐珠单抗28天直至伤口愈合。近期咯血量大于1/2茶匙者不能使用贝伐珠单抗。

2 贝伐珠单抗在肺癌相关MPE治疗中的作用

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是最常见的类型，占85%；在中国，80% NSCLC患者在初诊时已属晚期[13]。贝伐珠单抗联合铂类化疗是晚期非鳞NSCLC的一线治疗方案之一。多项临床研究显示，贝伐珠单抗能缓解非鳞NSCLC相关MPE[14-21]，见表2。

两项前瞻性Ⅱ期临床研究[14-15]以静脉输注贝伐珠单抗联合化疗6周期，并以贝伐珠单抗维持治

表2 贝伐珠单抗在NSCLC相关MPE中的研究

Table 2 Studies about bevacizumab in NSCLC-related MPE

Author(year)	n	Research design	Methods	Effect
Tamiya M(2013)[14]	23	Prospective, multicenter, single-arm, open-label phase Ⅱ trial	Carboplatin+paclitaxel+ bevacizumab(iv)	ORR 60.8%, DCR 87% PFS 7.1 months, OS 11.7 months
Usui K(2016)[15]	28	Prospective, multicenter, single-arm, open-label phase Ⅱ trial	Carboplatin+pemetrexed+ bevacizumab(iv)	ORR 46.4%, DCR 78.6% PFS 8.2 months, OS 18.6 months
Tao H(2018)[16]	21	Prospective, multicenter, single-arm trial	Chemotherapy+ bevacizumab(iv)	ORR 81% PFS 7.8 months, OS 25.8 months
Kitamura K(2013)[17]	13	Retrospective, single-center, single-arm trial	Carboplatin+ bevacizumab(iv)	DCR 92.3% PFS 10.4 months
Masago K(2015)[18]	21	Retrospective, multi-center, single-arm trial	Chemotherapy+ bevacizumab(iv)	ORR 71.4% CR 14.3%
Du N(2013)[19]	70	Prospective, single center, randomized controlled trial	Cisplatin+bevacizumab *vs*. cisplatin(ip)	ORR 83.33% *vs*. 50% (P<0.05) OS 10.3 *vs*. 10.1 months (P>0.05)
Qi N(2016)[20]	24	Prospective, single center, Randomized controlled trial	Paclitaxel+bevacizumab *vs*. paclitaxel(ip)	MPE control rate 78.6% *vs*. 50.0%
Wang Z(2018)[21]	33	Prospective, multicenter, single-arm trial	Paclitaxel+ bevacizumab(ip)	OS 22.2 months PFS 8.4 months

Notes: iv: intravenous infusion; ip: intrapleural infusion; ORR: overall response rate; DCR: disease control rate; PFS: progression free survival; OS: overall survival.

疗，与对照组相比，得到了较好的中位无进展生存期（progression free survival, PFS）（8.2 *vs*. 7.4月）和OS（18.6 *vs*. 11.7月）。研究发现，治疗后患者血清VEGF水平明显下降，血清VEGF低的患者PFS长于VEGF水平高的患者。

另有两项回顾性临床研究[17-18]分析了静脉输注贝伐珠单抗对NSCLC相关MPE的疗效，也观察了贝伐珠单抗的临床获益。贝伐珠单抗联合化疗较单纯化疗的总体缓解率（overall response rate, ORR）更高（71.4% *vs*. 23.8%），联合化疗组的PFS达到10.4月，并且报告了贝伐珠单抗联合化疗的安全性，常见不良反应主要包括中性粒细胞减少、血小板减少、高血压和蛋白尿等。

胸腔注射贝伐珠单抗亦能控制MPE。多项随机对照临床研究显示[19-21]，胸腔注射贝伐珠单抗联合化疗组对比单纯化疗组得到更高的疾病控制率（disease control rate, DCR）、ORR和更长的PFS、OS，患者生活质量也得到提高。胸腔注射贝伐珠单抗联合化疗的治疗前后血清VEGF下降更明显。胸腔注射贝伐珠单抗主要的不良事件包括高血压、出血、中性粒细胞降低、恶心、呕吐、腹泻等，虽然胸腔注射贝伐珠单抗联合化疗的不良事件发生率比单纯化疗高，但没有严重不良事件发生。

Chen等[22]进行了一项迄今为止最大样本量的回顾性临床研究，共纳入574例伴有MPE的NSCLC患者，胸腔内注射贝伐珠单抗治疗MPE的DCR显著高于胸腔注射化疗药物、胸腔注射生物反应调节剂和单纯胸腔穿刺（90.0% *vs*. 82.4% *vs*. 67.59% *vs*. 46.55%），证实胸腔内注射贝伐珠单抗治疗MPE具有临床疗效。贝伐珠单抗相关的不良事件中，蛋白尿的发生率在胸腔内注射贝伐珠单抗组较高，其余高血压、血栓、胃肠穿孔、出血等不良事件在四组患者中没有明显差异。

对晚期NSCLC接受表皮生长因子受体激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs）治疗后耐药并产生MPE的患者，Jiang等进行了回顾性研究[23]，纳入86例具有MPE的EGFR-TKIs耐药的NSCLC患者，分别在原靶向药的基础上联用贝伐珠单抗和化疗联合贝伐珠单抗，结果提示靶向药联合贝伐珠单抗对MPE的控制率高于化疗联合贝伐珠单抗组（89.4% *vs*. 64.1%, *P*=0.005），且靶向药组的PFS也较化疗组延长（6.3 *vs*. 4.8月, *P*=0.042）。Rosell等进行的多中心单臂研究中[24]，纳入109例EGFR-TKIs耐药的患者，以厄洛替尼和贝伐珠单抗治疗，PFS达到一年的患者占55%。对EGFR-TKIs耐药的NSCLC患者，在原用药基础上加用贝伐珠单抗对生存期和MPE控制都有一定效果。

3　贝伐珠单抗在MPM治疗中的作用

研究显示，对不可手术切除的MPM，贝伐珠单抗联合铂类化疗是有效的治疗方式。一项“贝伐珠单抗联合顺铂和培美曲塞治疗胸膜间皮瘤”（mesothelioma avastin cisplatin pemetrexed study, MAPS）的研究显示贝伐珠单抗联合化疗显著延长了MPM患者的中位PFS（9.2月 *vs*. 7.3月, *P*<0.0001）以及OS（18.8月 *vs*. 16.1月, *P*=0.0167）[25]。根据这项研究的结果，美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南在2017年推荐将此疗法作为胸膜间皮瘤的一线标准治疗方案。

4　其他抗血管生成药物的作用

除了VEGF，转化生长因子（transforming growth factor, TGF）和血小板生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）在MPE形成中亦有一定作用，多靶点酪氨酸激酶抑制剂治疗MPE的研究也正在进行。

研究显示，小分子VEGF-TKIs包括凡德他尼和西地尼布对MPE的ORR为0~23%，OS小于12月[26-27]。凡德他尼也没有延长胸膜固定术的维持时间[26]。阿昔替尼联合培美曲塞、顺铂治疗MPM的Ⅱ期临床对照研究中，阿昔替尼联合化疗组和安慰剂联合化疗组的PFS和OS均没有显示出统计学差异[28]。尼达尼布联合顺铂和培美曲塞在Ⅱ期临床研究中显示，对比安慰剂联合顺铂和培美曲塞治疗，尼达尼布联合化疗组的PFS延长，其Ⅲ期研究正在进行中[29-30]。多靶点酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼通过抑制VEGFR 2、PDGFRβ和成纤维生长因子受体1（fibroblast growth factor receptors, FGFR）的活化及其下游信号通路，抑制血管生成。目前，安罗替尼已经在中国被批准作为单一药物治疗经过二线及以上治疗后耐药NSCLC患者，但对于MPE的疗效暂无相关资料。

沙利度胺可以通过抑制肿瘤坏死因子（tumour necrosis factor, TNF）的活性从而降低VEGF的产生。两项临床研究探索了沙利度胺对MPM的疗效。一项Ⅱ期临床对照研究中[31]，分别以沙利度胺单药和沙利度胺联合化疗作为治疗方案，两组OS差距明显（5.2月 *vs*. 14.3月）。另一项随机对照临床研究显示，MPM患者在接受培美曲塞化疗

后，随机分为沙利度胺维持治疗组和最佳支持治疗组，两组的OS（10.6月 *vs*. 12.9月）和PFS（3.6月 *vs*. 3.5月）未见显著性差异[32]。因此沙利度胺对MPM的治疗价值还有待进一步的研究证实。

干扰素（interferon, IFN）是一种具有抗血管生成和免疫特性的细胞因子，IFN-α能够抑制内皮细胞增长，干扰血管生成因子的表达和传递。两项临床研究显示，在胸腔内联合注射干扰素和顺铂对比胸腔内单纯注射顺铂[33-34]，联合干扰素治疗组的MPE控制率更高。另有一项研究显示，联合干扰素治疗组和单纯胸腔内注射顺铂相比，两组对MPE的控制率无显著性差异[35]。因此干扰素对MPE的治疗价值也尚不确切。

内皮抑素（Endostain）通过诱导肿瘤血管内皮细胞凋亡和抑制微血管生成来抑制肿瘤生长。与结核性胸腔积液患者相比，肺癌相关MPE患者血清和胸水内皮抑素水平较高。此外，血清和胸水中高水平的内皮抑素与不良预后相关[9]。在小鼠Lewis肺癌模型中，血管生成素-2抑制剂L1-10和恩度（Endostar）联合使用已被证实可以协同抑制肿瘤生长和MPE形成[36]。在体内，恩度联合顺铂无论是静脉还是胸腔内用药治疗MPE，PFS和MPE控制率都明显高于顺铂单药治疗[37]。

虽然VEGF在MPE的形成中具有关键性的作用，但迄今为止，除贝伐珠单抗以外，没有其他任何药物取得显著的临床疗效。新的抗血管生成单克隆抗体如雷莫卢单抗或其他VEGF-TKIs等药物，还在进行临床研究中。

5 结论

肺癌和MPM是MPE最常见的病因。MPE对癌症患者的生活质量和预后有不良影响。有效控制MPE可以改善患者症状，减少胸腔侵入性操作并延长患者生存期。由于血管生成在MPE的发展中起着至关重要的作用，贝伐珠单抗等抗血管生成治疗受到广泛关注。迄今为止，虽然没有前瞻性Ⅲ期临床研究来证实贝伐珠单抗联合化疗对MPE的疗效和安全性，但是大量回顾性研究和前瞻性的Ⅱ期临床研究均显示贝伐珠单抗可以提高MPE控制率，减少胸腔侵入性操作，改善患者预后。贝伐珠单抗联合顺铂和培美曲塞治疗MPM在Ⅲ期临床研究中取得显著获益，在NCCN指南中被推荐为一线治疗的方案之一。其他抗血管生成药物在治疗MPE中还没有取得令人鼓舞的疗效，需要未来开展更多的临床研究来进一步证实。

参考文献：

[1] Penz E, Watt KN, Hergott CA, *et al*. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 229-241.

[2] Marquez-Medina D, Popat S. Closing faucets: the role of anti-angiogenic therapies in malignant pleural diseases[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(8): 760-768.

[3] Egan AM, McPhillips D, Sarkar S, *et al*. Malignant pleural effusion[J]. QJM, 2014, 107(3): 179-184.

[4] Taghizadeh N, Fortin M, Tremblay A. US Hospitalizations for Malignant Pleural Effusions: Data From the 2012 National Inpatient Sample[J]. Chest, 2017, 151(4): 845-854.

[5] Chen Y, Mathy NW, Lu H. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with nonsmall cell lung cancer (Review)[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 8019-8030.

[6] Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(1): 75-91.

[7] Levin PA, Dowell JE. Spotlight on bevacizumab and its potential in the treatment of malignant pleural mesothelioma: the evidence to date[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2057-2066.

[8] Gkiozos I, Tsagouli S, Charpidou A, *et al*. Levels of vascular endothelial growth factor in serum and pleural fluid are independent predictors of survival in advanced non-small cell lung cancer: results of a prospective study[J]. Anticancer Res, 2015, 35(2): 1129-1137.

[9] Zhang Y, Yu LK, Lu GJ, *et al*. Prognostic Values of VEGF and Endostatin with Malignant Pleural Effusions in Patients with Lung Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(19): 8435-8440.

[10] Maa HC, Chao TT, Wang CY, *et al*. VEGF-D as a marker in the aid of malignant metastatic pleural effusion diagnosis[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23(3): 209-214.

[11] Fafliora E, Hatzoglou C, Gourgoulianis KI, *et al*. Systematic review and meta-analysis of vascular endothelial growth factor as a biomarker for malignant pleural effusions[J]. Physiol Rep, 2016, 4(24). pii:e12978.

[12] Zang J, Hu Y, Xu X, *et al*. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor predict a poor prognosis of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2017,10: 409-415.

[13] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[14] Tamiya M, Tamiya A, Yamadori T, *et al*. Phase2 study of bevacizumab with carboplatin-paclitaxel for non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 676.

[15] Usui K, Sugawara S, Nishitsuji M, *et al*. A phase Ⅱ study of bevacizumab with carboplatin-pemetrexed in non-squamous non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions: North East Japan Study Group Trial NEJ013A[J]. Lung Cancer, 2016, 99: 131-136.

[16] Tao H, Meng Q, Li M, *et al*. Outcomes of bevacizumab combined with chemotherapy in lung adenocarcinoma-induced malignant pleural effusion[J]. Thoracic Cancer, 2018, 9(2): 298-304.

[17] Kitamura K, Kubota K, Ando M, *et al*. Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Cancer Chemotherapy Pharmacology, 2013, 71(2): 457-461.

[18] Masago K, Fujimoto D, Fujita S, *et al*. Response to bevacizumab combination chemotherapy of malignant pleural effusions associated with non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(2): 415-419.

[19] Du N, Li X, Li F, *et al*. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancermediated malignant pleural effusion[J]. Oncol Rep, 2013, 29(6): 2332-2340.

[20] Qi N, Li F, Li X, *et al*. Combination use of paclitaxel and avastin enhances treatment effect for the NSCLC patients with malignant pleural effusion[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(47): e5392.

[21] Wang Z, Zheng Y, Fang Z. The clinical efficacy and safety of paclitaxel combined with avastin for NSCLC patients diagnosed with malignant pleural effusion[J]. Rev Assoc Med Bras(1992), 2018,64(3):230-233.

[22] Chen D, Song X, Shi F, *et al*. Greater efficacy of intracavitary infusion of bevacizumab compared to traditional local reatments for patients with malignant cavity serous effusion[J]. Oncotarget, 2017, 8(21): 35262-35271.

[23] Jiang T, Li A, Su C, *et al*. Addition of bevacizumab for malignant pleural effusion as the manifestation of acquired EGFR-TKI resistance in NSCLC patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62648-62657.

[24] Rosell R, Dafni U, Felip E, *et al*. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(5): 435-444.

[25] Zalcman G, Mazieres J, Margery J, *et al*. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1405-1414.

[26] Massarelli E, Onn A, Marom EM, *et al*. Vandetanib and indwelling pleural catheter for non-small-cell lung cancer with recurrent malignant pleural effusion[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(5): 379-386.

[27] Mulder SF, Boers-Sonderen MJ, van der Heijden HF, *et al*. A phase Ⅱ study of cediranib as palliative treatment in patients with symptomatic malignant ascites or pleural effusion[J]. Target Oncol, 2014, 9(4): 331-338.

[28] Buikhuisen WA, Scharpfenecker M, Griffioen AW, *et al*. A Randomized Phase Ⅱ Study Adding Axitinib to Pemetrexed-Cisplatin in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: A Single-Center Trial Combining Clinical and Translational Outcomes[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(5): 758-768.

[29] Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, *et al*. LUME-Meso: Design and Rationale of the Phase Ⅲ Part of a Placebo-Controlled Study of Nintedanib and Pemetrexed/Cisplatin Followed by Maintenance Nintedanib in Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(5): 589-593.

[30] Grosso F, Steele N, Novello S. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase Ⅱ Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(31): 3591-3600.

[31] Kao SC, Vardy J, Harvie R, *et al*. Health-related quality of life and inflammatory markers in malignant pleural mesothelioma[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(3): 697-705.

[32] Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, *et al*. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 543-551.

[33] Zhu YS, Zhao YX, Chen Q. Application value of cisplatin combined with interferon in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Taishan Yi Xue Yuan Xue Bao, 2016, 37(3): 288-290. [朱玉松, 赵永祥, 陈秋. 顺铂联合干扰素胸腔注药在恶性胸腔积液治疗中的应用价值[J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(3): 288-290.]

[34] 刘以群, 颜朝霞. 顺铂联合干扰素治疗恶性胸腔积液的效果观察[J]. 中国当代医学, 2014, 21(14): 90-91. [Liu YQ, Yan ZX. Effect observation of cisplatin combined with interferon in treatment of malignant pleural effusion[J]. Zhongguo Dang Dai Yi Xue, 2014, 21(14): 90-91.]

[35] 潘刚, 金正瑞, 韩军侠. IL-2联合α-干扰素与单药顺铂治疗恶性胸腔积液的比较研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(2): 349-351. [Pan G, Jin ZR, Han JX. Comparative study of IL-2 combined with α-INF and single agent cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Anhui Yi Yao, 2014, 18(2): 349-351.]

[36] Fang SC, Zhang HT, Hu HD, *et al*. Effect of Endostar combined with angiopoietin-2 inhibitor on malignant pleural effusion in mice[J]. Med Oncol, 2015, 32(1): 410.

[37] 秦美林. 顺铂联合恩度胸腔内灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 228-229. [Qin ML. Clinical observation of cisplatin plus endostar endovascular infusion in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Zhongguo Shi Yong Yi Yao, 2016, 11(26): 228-229.]

[编辑：安凤；校对：黄园玲]

作者贡献：

刘玉杰：提出科学问题，统计与分析数据，撰写论文

田攀文：审阅及指导文章写作